

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(11) DE 3512781 A1

(5) Int. Cl. 4:
C 07 F 9/48
C 07 F 9/32
C 07 F 9/53

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)

10.04.84 FR 84 05622

(71) Anmelder:

Société Nationale Elf Aquitaine, Courbevoie, FR

(74) Vertreter:

Abitz, W., Dipl.-Ing.Dr.-Ing.; Morf, D., Dr.;
Gritschneider, M., Dipl.-Phys.; Frhr. von
Wittgenstein, A., Dipl.-Chem. Dr.phil.nat., Pat.-Anw.,
8000 München

(72) Erfinder:

Juge, Sylvain, Puteaux, FR; Legras, Yvonne, Paris,
FR

(54) Cyclische Phosphonite, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung

Beschrieben werden neue cyclische Phosphonite, in denen eines der Ringsauerstoffatome durch ein Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann; ihr Molekül ist asymmetrisch, bezogen auf mindestens zwei Kohlenstoffatome, auf ein oder mehrere Stickstoff- und/oder Sauerstoffatome, oder auch auf beliebige dieser Elemente gleichzeitig. Beschrieben wird auch die Herstellung der Phosphonite durch Reaktion eines Dihalogenphosphins mit einer Verbindung mit zwei aktiven Wasserstoffen in Anwesenheit eines Protensäureacceptors. Beschrieben wird auch die Verwendung der Phosphonite zur Herstellung von entsprechenden Phosphinaten und Phosphinoxiden.

DE 3512781 A1

DE 3512781 A1

W. Abitz

Dr.-Ing.

3512781

D.F. Morf

Dr. Dipl.-Chem.

M. Gritschneider

Dipl.-Phys.

A. Frhr. von Wittgenstein

Dr. Dipl.-Chem.

Abitz, Morf, Gritschneider, von Wittgenstein, Postfach 86 01 09, 8000 München 86

Postanschrift / Postal Address

Postfach 86 01 09

D - 8000 München 86

10. April 1985

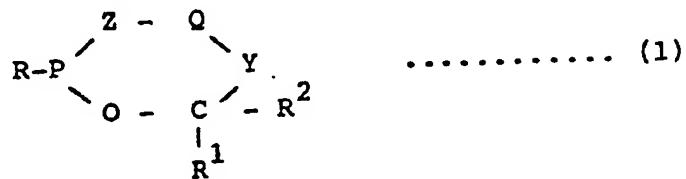
4798 B.288

SOCIETE NATIONALE ELF AQUITAINE
F-92400 Courbevoie, Frankreich

Cyclische Phosphonite, Verfahren zu deren Herstellung und
ihre Verwendung

Patentansprüche

(1) Cyclischer Phosphonit der Formel



worin Z die Bedeutung von O, S oder NH hat; R, R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, H, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl oder Aryl sind; Y eine einfache Bindung, eine aliphatische Kette oder ein aliphatischer oder arylischer Zyklus ist; Q eine Gruppe $-\text{C}(\text{R}^1)\text{R}^2$, ein aliphatischer oder arylischer Zyklus, ein Metallocen oder eine Gruppe, die ein O, S oder N enthält, darstellt und das Molekül unsymmetrisch bezogen auf eine zur Ebene der Formel, die durch R, P und Y verläuft, senkrechte

- 1 Ebene ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis zwischen dem Molekulargewicht M_1 des Teils des Moleküls, der auf einer Seite der Ebene liegt, und dem Molekulargewicht M_2 des Teils des Moleküls, der auf der anderen Seite der Ebene liegt, mindestens drei oder nicht über $1/3$ beträgt.
2. Phosphonit nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß M_1/M_2 bei 3 bis 10 oder $1/10$ bis $1/3$ liegt.
- 10 3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und/oder R_2 Substituenten, insbesondere Halogene, Nitro, Nitrile, Amido, Ester, Ether, Acetal oder Lacton, aufweisen.
- 15 4. Verbindung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und/oder R_2 Alkyle oder Alkenyle sind, deren Kohlenstoffatomanzahl 1 bis 18 beträgt.
- 20 5. Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das H des NH, das Z bildet, durch einen aliphatischen oder arylischen Rest und/oder durch ein Halogen, Nitro, Nitril, Amido, Ester, Ether oder Lacton, ersetzt ist.
- 25 6. Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Y eine Gruppe oder eine Kette ist, die im phosphorhaltigen Zyklus 2 bis 5 Elemente enthält, wodurch der Zyklus insgesamt 6 bis 9 Elemente (bzw. Glieder) umfaßt.
- 30 7. Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Q eine Gruppe $-C=O$, $-C=S$ oder $-C=NR^5$ ist, wobei R^5 H oder ein Rest des gleichen Typs wie R^1 oder R^2 sein kann.

- 1 8. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ H ist, R² para Nitrophenyl ist, Y -CH-NHCCHCl₂² ist und Q ein -CH₂- ist.
- 5 9. Verbindung nach Anspruch 8, nämlich (-)5-Dichloracet-amido-4-(4-nitrophenyl)-2-phenyl-1,3,2(2R,4R,5R)-dioxaphosphorinan.
- 10 10. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ und R² H sind, Q CH₂ ist und Y ein Cyclopentylen oder Cyclohexylen ist, insbesondere die Verbindung 5,8-Dimethylmethano-5-methyl-2-phenyl-1,3,2-(5R,8S)-dioxaphosphonan.
- 15 11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Dihalogenphosphin auf ein Diol, Alkohol-phenol, Alkohol-thiol, Alkohol-enol, Alkohol-säure oder einen Aminoalkohol in Anwesenheit einer Base, insbesondere eines tertiären Amins, einwirken läßt.
- 20
- 25 12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Phosphinats, in dem eines der Sauerstoffatome, die an das P-Atom gebunden sind, ersetzt sein kann durch ein S oder ein N, wobei diese Verbindung mit einem Halogenalkyl oder einem Halogenaryl umgesetzt wird.
- 30 13. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Phosphinoxids, in dem eines der Sauerstoffatome, die an das P-Atom gebunden sind, ersetzt sein kann durch ein S oder N, wobei die nach Anspruch 12 erhaltene Verbindung mit einem Organometallhalogenid, insbesondere einem Organomagnesiumhalogenid, umgesetzt wird.
- 35

1 Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen neuen Typ zyklischer Phosphonate und ihre Oxide; sie betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, sowie verschiedene Anwendungen davon. Insbesondere ermöglicht die Erfindung die Erzielung verschiedener optisch aktiver Verbindungen ausgehend von einfachen und leicht erhältlichen Ausgangsmaterialien mit guten Ausbeuten und hoher optischer Reinheit.

10 Die Brauchbarkeit organischer Phosphor enthaltender Verbindungen und insbesondere solcher Verbindungen, die optisch aktiv sind, ist gegenwärtig geläufig. Es ist bekannt, daß zahlreiche Naturprodukte und synthetische Produkte gegenwärtig durch asymmetrische Synthese hergestellt werden können, die durch ein Übergangsmetall katalysiert werden und insbesondere mit Katalysatoren, die optisch aktive Organo-phosphorliganden enthalten. Man stellt so Substanzen her, die in der Landwirtschaft, für die Ernährung, in der Pharmazie oder der Duftstoffindustrie interessant sind. Die Herstellung des L-Dopa, das therapeutisch brauchbar ist, insbesondere zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung, ist ein Beispiel hierfür. Die Entwicklung der Untersuchung derartiger Synthesen ist begrenzt durch die Schwierigkeit der

15 20 25

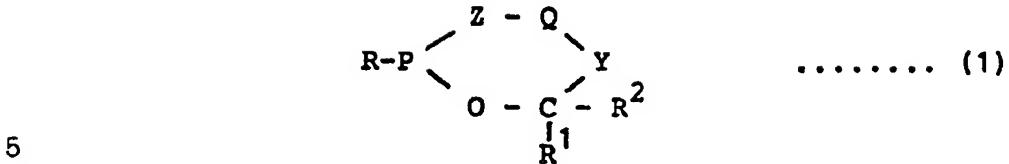
Herstellung von optisch aktiven Organophosphorliganden, die sehr häufig in den asymmetrischen Katalysatoren verwendet werden.

Brauchbare Organophosphorverbindungen sind insbesondere Phosphinate, von denen ausgehend man Phosphinamide, Phosphine, Phosphinoxide, Phosphoniumverbindungen, Phosphinimide und andere gewünschte Derivate, erhalten kann. Es ist daher wichtig, Phosphinate in wirtschaftlicher Weise herzustellen; jedoch weisen die bisher verwendeten Methoden Nachteile auf, da sie kostspielige Ausgangsmaterialien und/oder eine zu große Anzahl von Verfahrensstufen erfordern. Dies trifft auf das Verfahren unter Verwendung von Menthylphosphinat zu, das von einem 1,3,2-Oxazaphosphol ausgeht und

- 1 die Verwendung einer organometallischen Reaktionskomponente erfordert. Ein Fortschritt wurde durch die Anmelderin der vorliegenden Anmeldung erzielt durch Verwendung von 1,3,2-Oxazaphospholidinen unter Bildung von Phosphinzwischenprodukten, jedoch erfordert die Herstellung des Phosphinats noch drei Stufen, wobei eingerechnet wird, daß von dem Diaminophosphin ausgegangen wird, das zur Herstellung des Oxazaphospholidins dient.
- 10 In der letzten Zeit wurden Phosphinate erhalten durch Einwirkung von Alkylhalogeniden auf cyclisches 1-Methyltrimethylen-phenylphosphonit, durch regio-selektive Öffnung des Phosphonitringes. Jedoch läßt die Ausbeute dieser Verfahrensweise noch zu wünschen übrig und der Phosphonitring selbst wird ausgehend von dem Dichlorphenylphosphin nur mit einer Ausbeute von 62 % erhalten. Es läßt sich andererseits feststellen, daß, wenn man zu verschiedenen optisch aktiven Derivaten gelangen will, die Produkte durch Chromatographie gereinigt werden müssen.
- 20 Die vorliegende Erfindung ermöglicht die Durchführung der vorstehend erwähnten regio-selektiven bzw. stellungs-selektiven Öffnung in perfekter Weise, insbesondere mit verbesserten Ausbeuten und erhöhten optischen Reinheiten.
- 25 In erster Linie betrifft die Erfindung die Verwendung neuer cyclischer Phosphonite, in denen eines der Sauerstoffatome des Ringes ersetzt sein kann durch ein Schwefel- oder Stickstoffatom, wobei das Molekül dieser Verbindungen asymmetrisch, bezogen auf mindestens zwei Kohlenstoffatome, auf ein oder mehrere Stickstoff- und/oder Sauerstoffatome oder auch auf beliebige dieser Elemente gleichzeitig, ist. Somit weist das Ausgangsmaterial, das der regio-selektiven Öffnung des Ringes unterworfen wird, eine ausgeprägtere
- 30 35 Asymmetrie auf, als die bisher beschriebenen Phosphonite.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen können durch die nachstehende allgemeine Formel (1) dargestellt werden:

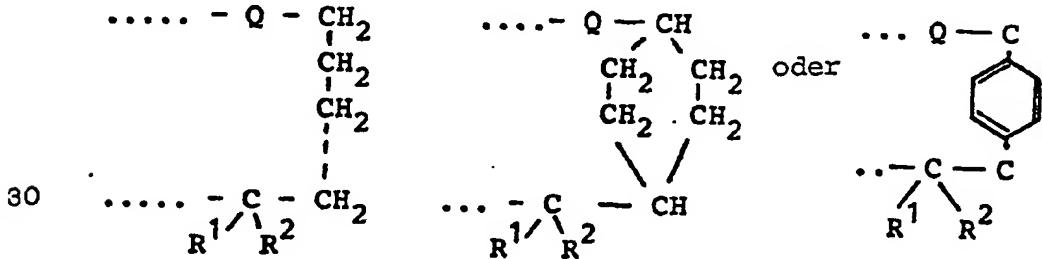
1



Z bedeutet O, S oder NH, worin das H durch einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest ersetzt sein kann; R, R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, sind Alkyl- oder Alkenylreste, vorzugsweise mit C₁ bis C₁₈, Cycloalkyl- oder Arylreste, vorzugsweise mit einem oder zwei Ringen, wobei diese Reste Substituenten tragen können, wie Halogene, Nitro, Nitrile, Amid, Ester, Ether, Acetal oder Lacton; darüber hinaus können R¹ und/oder R² H-Atome sein.

Y kann eine einfache Bindung zwischen C-R¹ und Q darstellen, wobei der Ring 5 Elemente bzw. 5 Ringglieder aufweist; jedoch bildet Y vorzugsweise eine aliphatische Kette oder einen aliphatischen Zyklus oder Arylzyklus, der dem Oxyphosphorring 2 bis 5 Elemente bzw. Ringglieder bringt, wodurch letzterer 6 bis 9 Elemente bzw. Ringglieder aufweist. Wenn Y somit eine Kette oder ein Zyklus ist, beispielsweise

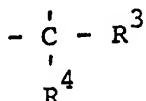
25



kann ein Teil der H-Atome der Verbindung ersetzt sein durch aliphatische oder aryliche Reste und/oder durch funktionelle Gruppen, insbesondere wie solche, die vorstehend im Hinblick auf R bis R² genannt wurden.

- 1 Q stellt eine Gruppe dar, die vom gleichen Typ wie die nachstehende der Formel (1) sein kann, nämlich

5



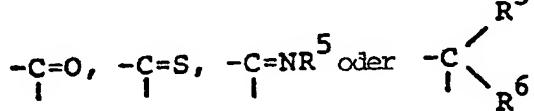
worin R^3 und R^4 der gleichen Definition entsprechen wie R^1 und R^2 , jedoch von letzteren verschieden sein können.

- 10 Eine andere Form von Q ist ein aliphatischer Zyklus oder Arylzyklus, an dem sich verschiedene Substituenten befinden können, insbesondere solche, die vorstehend angegeben wurden. Ein derartiger Ring kann auch Teil eines Metallocens sein.

15

Gemäß einer anderen Ausführungsform stellt Q selbst ein Metallocen dar, beispielsweise Ferrocenyl, Chromocenyl oder ein anderes. Es wird gegebenenfalls aus einer Gruppe

20

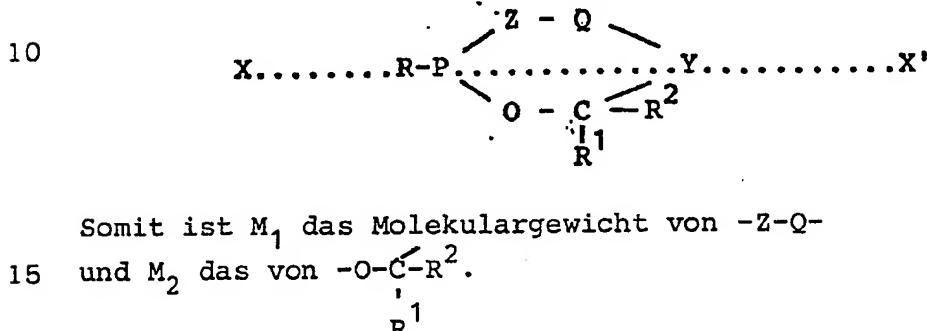


- 25 gebildet, worin R^5 und R^6 wie für die Reste R , R^1 , R^2 vorstehend angegeben, definiert sind.

- Es versteht sich, daß sich, je nach der Natur von Z in den neuen erfindungsgemäßen Verbindungen, die Nomenklatur ändert: Wenn Z ein Schwefelatom ist, handelt es sich um ein Oxathia-
30 phospholan, und wenn Z ein =NH oder ein =NR ist, ist die Verbindung ein Oxazaphospholidin des Typs, die in der FR-Patentanmeldung 81 23153 beschrieben werden. Nichtsdestoweniger wird aus Gründen der Vereinfachung in der vorliegenden Beschreibung von cyclischen Phosphoniten gesprochen, 35 worunter alle der Formel (1) entsprechenden Verbindungen zu verstehen sind.

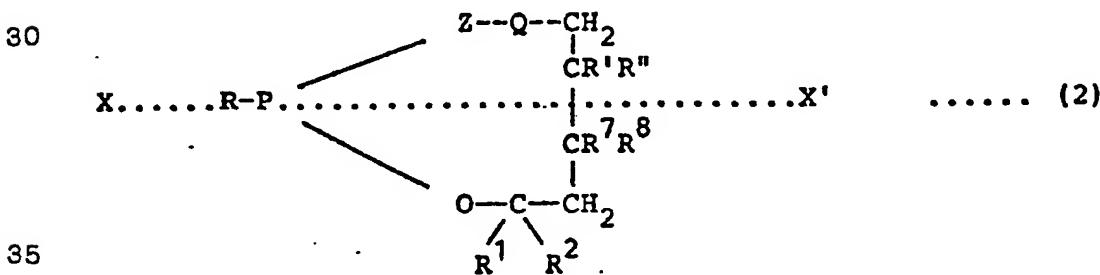
Wie bereits vorstehend angegeben, besteht ein wichtiges

- 1 Charakteristikum der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen
 in einer starken Unsymmetrie bzw. Asymmetrie ihrer Moleküle. Quantitativ kann diese Eigenschaften ausgedrückt werden durch das Verhältnis zwischen den Molekulargewichten der beiden Teile des Moleküls, die sich auf der einen und der anderen Seite einer Ebene X-X' befinden, die durch P und die Mitte von Y senkrecht zur Ebene der Formel (1) verläuft, was im folgenden dargestellt wird:

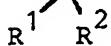


Das bevorzugte Verhältnis von $M_1 : M_2$ (oder $M_2 : M_1$, wenn $M_2 > M_1$), ist erfindungsgemäß mindestens gleich 3; es liegt vorzugsweise bei 3 bis 10 oder bevorzugter bei 3 bis 7.
 20 Derart ausgeprägte Dissymmetrien bzw. Asymmetrien finden sich im Stand der Technik nicht.

Vorstehend wurde davon ausgegangen, daß Y nur eine einfache
 25 Bindung oder ein einziges substituiertes C ist, wodurch die Ebene X-X' verläuft. Im allgemeineren Fall, wenn Y eine Kette darstellt, muß dem wie im folgenden Beispiel Rechnung getragen werden.



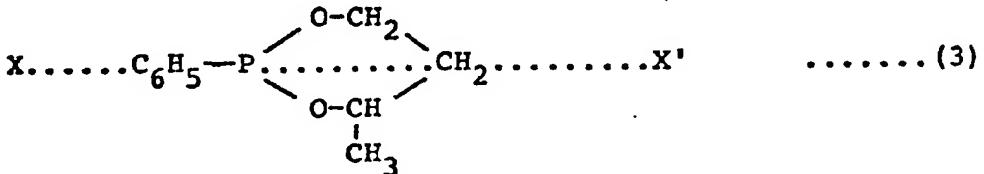
- 1 M_1 ist das Molekulargewicht von $Z-Q-CH_2CR' R''$,
 M_2 das von $O-C-CH_2CR^7R^8$.



- 5 Vorzugsweise ist das größte Verhältnis, $M_1 : M_2$ oder $M_2 : M_1$, zumindest 3 und insbesondere 3 bis 10.

Es läßt sich feststellen, daß dieses Verhältnis in dem Phosphonit des Standes der Technik ("The Chemistry Society of Japan" - "CHEMISTRY LETTERS", Seiten 913-916, 1983) wesentlich niedriger war.

15



$$M_1 = -O-CH_2- = 30 \quad M_2 = -O-CH-CH_3 = 44 \\ M_2:M_1 = 44:30 = 1,47$$

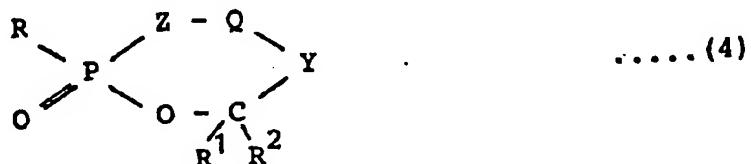
20

Es zeigt sich in überraschender Weise, daß die Arbuzov-Reaktion, das heißt die Öffnung des Phosphonitzylkus bzw. Phosphonitringes, unter Einwirkung eines Alkylhalogenids wesentlich besser erfolgt, wenn das Phosphonit eine Asymmetrie entsprechend den höheren Verhältnissen $M_2:M_1$ gemäß der Erfindung aufweist.

25

Alles was vorstehend gesagt wurde, bezieht sich auch auf die entsprechenden Oxide der beschriebenen Phosphonite,
30 das heißt auf Verbindungen der allgemeinen Formel:

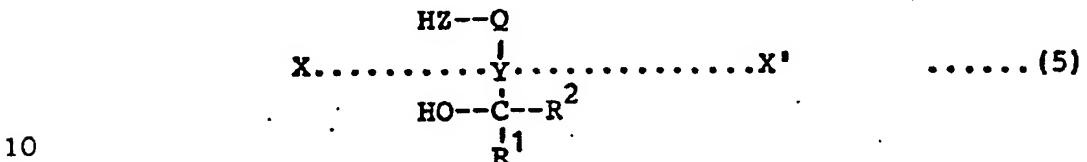
35



die ebenfalls in den Rahmen der Erfindung fallen.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt

- 1 werden ausgehend von einem Dihalogenphosphin, nach einem Verfahren, das ein wenig ähnlich dem des Standes der Technik ist, das jedoch darin besteht, daß die Verbindung mit zwei Gruppen, die mit den Halogenen des Phosphins reagieren, ausgewählt wird unter den speziellen Verbindungen des Typs



worin die Symbole Z, Q, Y, R¹ und R² die gleiche Bedeutung wie vorstehend angegeben haben; das bevorzugte Verhältnis zwischen den Molekulargewichten der beiden Teile des Moleküls, die sich auf der einen und der anderen Seite der Ebene XX' befinden, mindestens 3 und insbesondere 3 bis 10 beträgt. Die besten Werte für dieses Verhältnis liegen bei etwa 3 bis 7.

20 Wie ersichtlich kann die difunktionelle Verbindung (5) ein Diol, Alkohol-phenol, Alkohol-thiol, Alkohol-enol, Alkoholsäure oder ein Aminoalkohol sein, was durch die verschiedenen möglichen Funktionen von ZH bedingt wird. Die beiden Funktionen OH und ZH können sich in verschiedenen Stellungen zueinander, jedoch insbesondere in α, β, γ, δ, oder ε-Stellung, bezogen aufeinander, befinden. Die hier allgemein mit dem Ausdruck Phosphonite bezeichneten Körper sind insbesondere Dioxa-, Oxathia-, Oxaza-1,3,2-phospholan, -1,3,2-phosphorinane oder -1,3,2-phosphonane.

30 Die Reaktion eines Dihalogenphosphins, beispielsweise eines Dichloralkyl- oder -arylphosphins R-PCl₂, mit einer Verbindung der Formel (5), ergibt 2HCl pro Mol Phosphin; diese Säure wird durch ein neutralisierendes Mittel oder durch eine geeignete Base entfernt, die dem Reaktionsmedium zugesetzt wird; dieses umfaßt im allgemeinen ein Lösungsmittel für die reagierenden Materialien. Vorzugsweise werden das Neutralisationsmittel und das Lösungsmittel derart

- 1 ausgewählt, daß das gebildete Halogenid, insbesondere das Chlorid, ausfällt. Die Neutralisation kann mit Hilfe von Aminen, insbesondere tertiären, erfolgen; insbesondere Pyridin, Triethylamin, Tributylamin, usw. sind gut geeignet,
- 5 insbesondere mit Tetrahydrofuran oder Toluol als Lösungsmittel, in denen ihre Hydrochloride unlöslich sind. Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung wird die Base in einem Überschuß von 3 bis 12 %, bezogen auf die stöchiometrisch notwendige Menge, verwendet.
- 10 Die Reaktion kann bei Temperaturen von etwa -5 °C bis +25 °C durchgeführt werden; gemäß einer bevorzugten Ausführungsform arbeitet man bei -3 °C bis +5 °C und insbesondere bei -2 °C bis +4 °C.
- 15 Die neuen cyclischen Phosphonite gemäß der Erfindung sind für verschiedene direkte Anwendungszwecke geeignet, insbesondere als Liganden für Übergangsmetalle; diese komplexbildende Eigenschaft ermöglicht die Verwendung zur selektiven Extraktion von Metallen, oder die Bildung von Metallkomplex-Katalysatoren. Phosphonite dienen auch als Zusätze zu Kunststoffmaterialien, insbesondere zur Stabilisierung und zur Feuerfestigkeit. Es sind auch Pestizide, insbesondere Fungizide, auf der Basis dieser Verbindungen bekannt.
- 20 Wenn der Teil -Q-Y- (Formel 1 oder 4) des Moleküls einem antibiotischen Molekül angehört, weist der Phosphonit verbesserte biozide Eigenschaften auf; dies ist beispielsweise der Fall, wenn das Molekül (5) dem Chloramphenicol angehört. Die Komplexe mit Edelmetallen können aufgrund ihrer antiviralen oder antitumoralen Eigenschaften brauchbar sein.
- 25 Die neuen Phosphonite weisen außerdem eine indirekte wichtige Brauchbarkeit als Ausgangsmaterialien zur Herstellung anderer phosphorhaltiger Derivate auf, insbesondere von Phosphinaten, Phosphin- und Phosphinamid-oxiden. Sie besitzen den Vorteil einer ausgezeichneten diastereoisomeren Reinheit, wenn sie ausgehend von einer optisch reinen

- 1 difunktionellen Verbindung (Formel 5) hergestellt wurden;
 ihre vorstehend erwähnten Derivate weisen ebenfalls eine
 große optische Reinheit auf. Der Vorteil hiervon liegt auf
 der Hand, insbesondere wenn es sich um die Synthese biole-
 gisch aktiver Produkte handelt.

Somit besteht eine Anwendungsmöglichkeit der cyclischen
 erfindungsgemäßen Phosphonite in ihrer Umwandlung zu
 Phosphinaten durch Einwirkung eines aliphatischen Haloge-
 nids oder Arylhalogenids. Aufgrund der vorstehend erwähn-
 ten starken Asymmetrie des Phosphonits ist diese Öffnungs-
 reaktion des phosphorhaltigen Ringes beträchtlich verbes-
 sert. In einer zweiten Stufe gelangt man durch Einwirkung
 eines Organometall-Reagens zu einem Phosphinoxid. Die An-
 wendung eines Amids in der zweiten Stufe führt zu einem
 Phosphinamid.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfin-

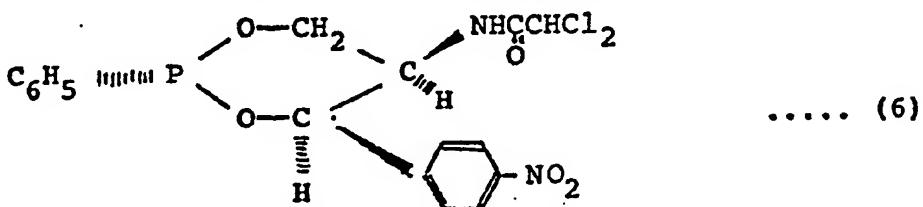
dung, ohne sie zu beschränken.

20

Beispiel 1

Herstellung des (-)-5-Dichloracetamido-4-(4-nitrophenyl)-
 2-phenyl-1,3,2(2R,4R,5R)-dioxaphosphorinan-phosphonits

25

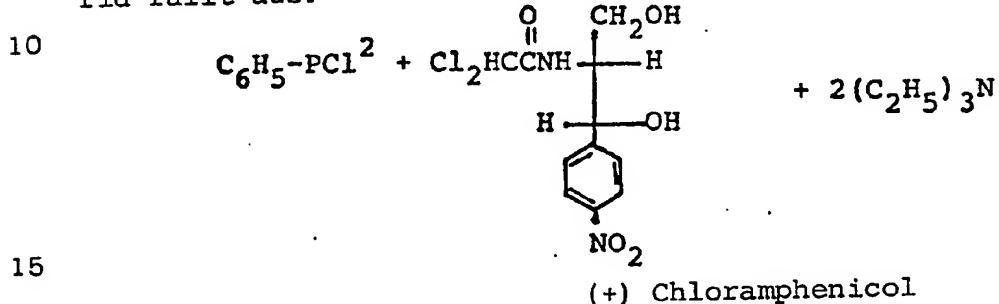


- 30 Dies ist die Verbindung der Formel (1), worin R¹ ein
 p-Nitrophenylrest ist, R² = H, Z O ist, Q CH₂ ist und
 Y >CH-NHCOCHCl₂ ist, d. h. Dichloracetamido. Es handelt
 sich um eine neue Verbindung. Die Asymmetrie bzw. Dissym-
 metrie des Moleküls ist hier durch ein Verhältnis von 5
 35 zwischen dem Molekulargewicht von O-CH-C₆H₄NO₂ und O-CH₂
 charakterisiert.

Die Herstellung erfolgt in einem 1-l-Dreihalskolben,

1 ausgerüstet mit einem Rührer und zwei Rohren, die zur Aufnahme und zum Abzug des Spül-Stickstoffs dienen.

0,03 Mol (+)-Chloramphenicol ($c = 2$, EtOH) werden bei 0 °C
5 in 300 ml trockenem THF mit 0,03 Mol Dichlorphenylphosphin unter leichter Argonspülung gelöst. 2,1 Äquivalente Triethylamin (0,062 Mol) werden langsam unter Rühren zugesetzt. Die Reaktion erfolgt sofort und das Triethylaminhydrochlorid fällt aus.



→ Produkt (6) + $2(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}\cdot\text{HCl}$

20 Nach 1 Stunde unter diesen Bedingungen wird das Gemisch filtriert, die Ausfällung wird mit THF gewaschen und das Lösungsmittel wird verdampft, wodurch man 12,5 g Produkt in der Form eines Pulvers erhält (96 % Ausbeute), das folgende Charakteristika aufweist.

25 Pastenartiges Schmelzen ~ 100 °

NMR ^1H (CDCl_3)	Multiplett (3 H)	3,9 ppm
	Singulett (1 H)	4,95 ppm
	Singulett (1 H)	5,2 ppm
	Multiplett (7 H)	7 ppm
30	Dublett (2 H)	7,7 ppm

NMR ^{31}P (C_6D_6) + 153 ppm

Analyse:	C%	H%	N%	O%
berechnet	47,57	3,52	6,53	18,6
gefunden	47,55	3,95	6,24	18,96
Drehvermögen:	$[\alpha]_D^{20} = -100,2^\circ$			
IR $\bar{\nu}_{\text{MH}} = 3400 \text{ cm}^{-1}$		$\bar{\nu}_{\text{C=O}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$		$\bar{\nu}_{\text{MO}_2} = 1520-1345 \text{ cm}^{-1}$
$\bar{\nu}_{\text{POC}} = 1050 \text{ cm}^{-1}$				

1 Brauchbar zur Herstellung von Katalysatoren.

Beispiel 2

- 5 Herstellung von (-)5-Dichloracetamido-4-(4-nitrophenyl)-2-methyl-1,3,2(2R,4R,5R)-dioxaphosphorinan, ausgehend von einem Phosphonit, analog zu dem des Beispiels 1, jedoch mit einer CH_3 -Gruppe anstelle des $-\text{C}_6\text{H}_5$ am P.
- 10 Es handelt sich ebenfalls um eine neue Verbindung. Sie wird hergestellt ausgehend von Dichlormethylphosphin CH_3PCl_2 (0,085 Mol), 0,085 Mol (+)-Chloramphenicol und 0,18 Mol Triethylamin in 500 ml THF, nach einer Arbeitsweise gleich der des Beispiels 1.

15

Nach 1 Stunde Reaktionszeit wird das Triethylaminhydrochlorid abfiltriert und das Lösungsmittel wird verdampft. 29,9 g Dioxaphosphorinan (95 % Ausbeute) erhält man in der Form eines Pulvers.

20 Pastenförmiges Schmelzen Fp. 112 °C

NMR ^1H (C_6D_6)	Dublett (3 H)	1,05 ppm	$^2\text{J}_{\text{PH}} = 12\text{Hz}$
	Multiplett (3 H)	3,9 ppm	
	Simplett (1 H)	4,9 ppm	
	Singulett (1 H)	5,25 ppm	
25	Dublett (2 H)	7,2 ppm	
	Dublett (2 H)	8,1 ppm	

NMR ^{31}P (C_6D_6) + 170 ppm

	C%	H%	N%
berechnet	39,15	3,83	7,61
gefunden	38,99	3,89	7,28

Drehvermögen: $[\alpha]_D^{20} = -55,2$ (C = 7,4 THF)

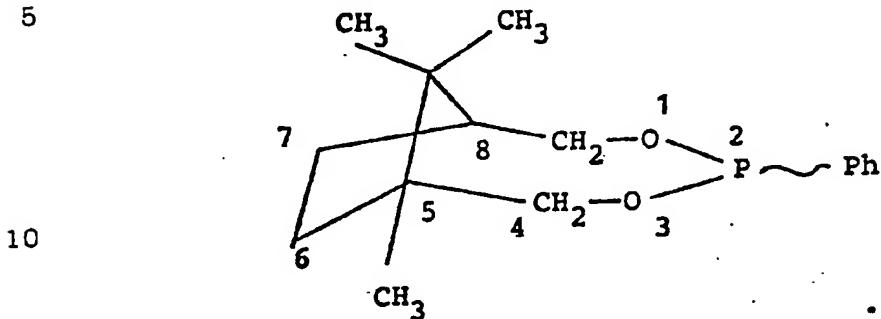
IR $\nu_{\text{NH}} = 3400 \text{ cm}^{-1}$ $\bar{\nu}_{\text{CO}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$ $\bar{\nu}_{\text{MO}_2} = 1520-1350 \text{ cm}^{-1}$
 $\bar{\nu}_{\text{POC}} = 1050 \text{ cm}^{-1}$

35

1 Beispiel 3

Herstellung von 5,8-Dimethylmethano-5-methyl-2-phenyl-1,3,2-(5R,8S)-dioxaphosphonan

5



....(7)

- Es handelt sich um eine Verbindung der Formel (1), worin Q
 15 CH₂ ist und Y 1,2,2-Trimethyl-1,3-cyclopentylen ist; R¹
 und R² H sind und Z Sauerstoff ist. Es handelt sich um
 eine neue Verbindung, die in der technischen Literatur
 nicht beschrieben wurde.
- 20 Die Herstellung erfolgt unter den gleichen Bedingungen wie
 im Beispiel 1, unter Verwendung von 10 g (0,058 Mol) (+)-
 1,2,2-Trimethyl-bis(hydroxymethyl)-cyclopantan, 10,38 g
 (0,058 Mol) Dichlorphenylphosphin pro 250 ml THF.
- 25 Nach dem Abfiltrieren des Triethylaminhydrochlorids und
 Verdampfen des Lösungsmittels erhält man das Dioxaphospho-
 nan in Form eines dichten farblosen Öles.

30

NMR	¹ H C ₆ D ₆	Singulett	(3 H)	0,75 ppm
		Singulett	(6 H)	1,05 ppm
		Multiplett	(4 H)	1,35 ppm
		Multiplett	(4 H)	3,85 ppm
		Multiplett	(3 H)	7,15 ppm
		Multiplett	(2 H)	7,8 ppm

35

NMR ³¹P C₆D₆ + 153 ppm

1 Beispiel 4

Herstellung des Phosphonitoxids:

- 5 (+)-5-Dichloracetamido-4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1,3,2(2S,4R,
5R)-dioxaphosphorinan, entsprechend der Formel (4), die
vorstehend angegeben wurde, worin die Symbole Q, Y, Z und
R bis R² gleich wie in der Formel (6) des Beispiels 1 sind.
- 10 Diese Verbindung erhält man durch Oxidation der Verbindung
(6) an der Luft. Sie ist neu und wurde in der technischen
Literatur bisher nicht angegeben.

15 3 g des Dioxaphosphorinans (6) von Beispiel 1 werden in
50 ml Toluol suspendiert und an der Luft 48 Stunden bei
60° erwärmt. Nach dem Abkühlen gewinnt man 2,5 g unlösli-
ches Material und nimmt in der Wärme mit 20 ml CH₂Cl₂ auf.
Nach dem Abfiltrieren der unlöslichen Anteile scheiden
sich langsam Kristalle des Produkts (7) ab, das sich in
20 einer Ausbeute von 20 % gebildet hat.

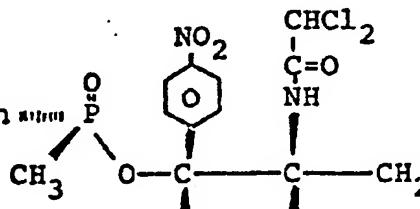
Fusion = 178°

NMR	¹ H (DMSO)	Multiplett (3 H)	4,5 ppm			
		Singulett (1 H)	5,25 ppm			
25		Singulett (1 H)	6,5 ppm			
		Multiplett (7 H)	7,5-8 ppm			
		Dublett (2 H)	8,2 ppm			
NMR	³¹ P ± 28 ppm (CDCl ₃)					
Analyse	C ₁₇ H ₁₅ O ₆ H ₂ Cl ₂ P					
30	C% H% O% N% Cl% P%					
	berechnet 45,84	3,37	21,57	6,29	15,96	6,97
	gefunden 45,16	3,83	(21,77)	6,28	15,99	6,62
	Drehvermögen:	$[\alpha]_D^{20} = + 21,7^\circ$	c = 4 (CH ₃ OH)			
	IR : (KBr)	$\bar{\nu}_{CO} = 1670 \text{ cm}^{-1}$	$\bar{\nu}_{NH} = 3300 \text{ cm}^{-1}$			
35		$\bar{\nu}_{NO_2} = 1510-1350 \text{ cm}^{-1}$	$\bar{\nu}_{PO} = 1220 \text{ cm}^{-1}$			

1 Beispiel 5

Verwendung des Phosphonits von Beispiel 1 zur Herstellung
von (-)-2-Dichloracetamido-3-jod-1-(4-nitrophenyl)-n-propyl
5 (R_p, 1 R, 2 S)-methylphenylphosphinat

10

Verbindung (6) + CH₃I --->

.....(8)

Diese Verbindung erhält man durch Einwirken von Methyljodid
15 auf das Dioxaphosphorinan (6) des Beispiels 1. Es handelt
sich um ein neues Phosphinat, das bisher in der Literatur
nicht erwähnt wurde.

Die Herstellung wurde nach drei Verfahrensweise durchgeführt.

20

(a) 30 ml vorher über basisches 48 Stunden bei 140 ° aktivierte Aluminiumoxid filtriertes Methyljodid werden zu 5 g Dioxaphosphorinan (6) in einem Kolben von 250 ml gefügt. Das Gefäß wird mit Argon gefüllt, verschlossen und 3 Stunden bei 60 ° gehalten. Überschüssiges Halogenid wird verdampft, was 6,6 g Phosphinat in der Form eines rötlichen Schaumes ergibt.

(b) In einem 250-ml-Kolben werden zu 5 g Dioxaphosphorinan 30 (6), suspendiert in 30 ml Benzol, 20 ml über aktivem Aluminiumoxid gereinigtes Methyljodid gefügt. Das Gefäß wird mit Argon gefüllt, verschlossen und 3 Stunden bei 60 ° gehalten. Durch Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 6,5 g Phosphinat als rötlichen Schaum.

35

(c) Nach einer Arbeitsweise gleich der von (a) erfolgt die Reaktion während 48 Stunden bei Umgebungstemperatur. Nach dem Verdampfen des Halogenids erhält man 6,5 g Phosphinat

1 in der Form eines orange-gelben Schaumes.

Die NMR ^{31}P , ^1H Untersuchung sowie die CCM-Chromatographie und HPLC zeigen eine ausgezeichnete chemische Reinheit von
5 mehr als 95 % und ein Diastereoisomeres von etwa 100 %
des nach den drei Verfahrensweisen (a), (b) und (c) erhaltenen Phosphinats.

Pastenförmiges Schmelzen = 95 - 100 °

10 NMR ^1H CDCl_3 Dublett (3 H) 1,9 ppm $^{2}\text{J}_{\text{PH}}=14\text{Hz}$

Dublett verdoppelt (1 H) 3 ppm

Dublett verdoppelt (1 H) 3,6 ppm

Massiv (1 H) 4,35 ppm

15 Dublett verdoppelt (1 H) 5,6 ppm

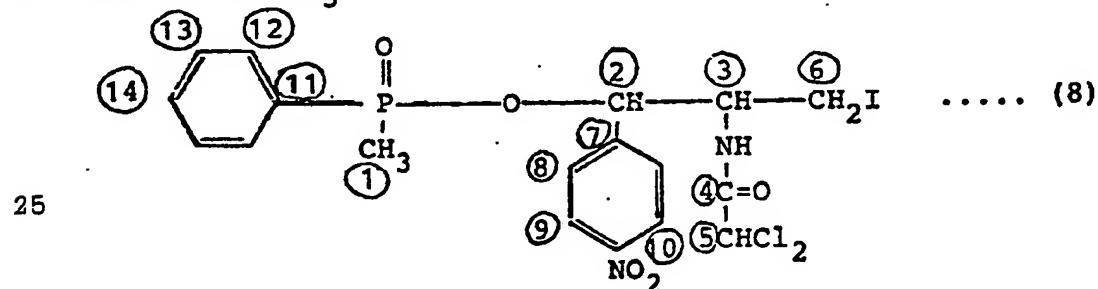
Singulett (1 H) 6,35 ppm

Multiplett (7 H) 7,2-7,8 ppm

Dublett (2 H) 8,2 ppm

NMR ^{31}P + 46 ppm (CDCl_3)

20 NMR ^{13}C (CDCl_3)



vergleiche Analyse am Ende der Beispiele

30 1 15,45 ppm $^1\text{J}_{\text{CP}} = 102,5 \text{ Hz}$

2 66,21 ppm

$^3\text{J}_{\text{CP}} = 3,7 \text{ Hz}$

4 164,54 ppm

$^2\text{J}_{\text{CP}} = 6,1 \text{ Hz}$

5 76,44 ppm

$^3\text{J}_{\text{CP}} = 3,6 \text{ Hz}$

6 5,81 ppm

7 142,88 ppm

8 128,07 ppm

10.04.05 3512781

-19-

4798 B.288

- 1 9 123,71 ppm
10 148,12 ppm

- 11 129,7 ppm $^1J_{cp} = 125 \text{ Hz}$
5 12 130,9 ppm $^2J_{cp} = 9 \text{ Hz}$
13 128,49 ppm $^3J_{cp} = 12,2 \text{ Hz}$

14. 132,86 ppm

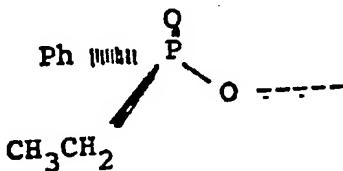
Drehvermögen: $[\alpha]_D^{20} = -19,6^\circ$ $c = 9,2 (\text{CH}_3\text{OH})$

- 10 IR : (KBr) $\bar{\nu}_{CO} : 1690 \text{ cm}^{-1}$ $\bar{\nu}_{NO_2} : 1520 - 1345 \text{ cm}^{-1}$
 $\bar{\nu}_{P=O} : 1200 \text{ cm}^{-1}$ $\bar{\nu}_{POC} : 1030 \text{ cm}^{-1}$

15 Beispiel 6

Herstellung von 2-Dichloracetamido-3-jod-1-(4-nitrophenyl)-n-propyl(R_p , 1 S, 2 S)-ethylphenylphosphinat

- 20 Diese neue Verbindung ist ein Homologes der Verbindung (8) des Beispiels 5 mit CH_3CH_2^- anstelle von CH_3^- am Phosphor.



25

- Man erhält sie durch Einwirken von gereinigtem Ethyljodid auf das Dioxaphosphorinan (6) des Beispiels 1. Die Arbeitsweise ist analog zu der des Beispiels 6 unter Ersatz des Methyljodids durch Ethyljodid. Das Rohprodukt liegt in der Form eines gelben Pulvers vor und enthält das gewünschte Phosphinat in ausgezeichneter chemischer Reinheit von mehr als 95 % und einer Diastereoisomeren-Reinheit von etwa 100 %.
- 35 Pastenförmiges Schmelzen $\sim 80 - 85^\circ$.

Die folgenden Charakteristika erhält man nach Reinigung einer Probe durch Chromatographie an einer

1 Siliziumoxidplatte Merck Art. 5637 (Ether -8-aceton-2)

R_f 0,7.

NMR ³¹P (CDCl₃) + 50 ppm

5 Analyse C₁₉H₂₀O₅N₂Cl₂IP

	C%	H%	N%
--	----	----	----

berechnet	38,99	3,45	4,78
-----------	-------	------	------

gefunden	38,66	3,68	4,73
----------	-------	------	------

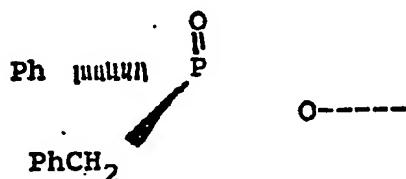
IR : (KBr) $\bar{\nu}_{C=O}$ 1690 cm⁻¹ $\bar{\nu}_{P=O}$: 1200 cm⁻¹

10 $\bar{\nu}_{P-O-C}$: 1030 cm⁻¹ $\bar{\nu}_{NO_2}$: 1520-1345 cm⁻¹

Beispiel 7

Herstellung von (-)-3-Brom-2-dichloracetamido-1-(4-nitro-
15 phenyl)-n-propyl(R_p, 1 S, 2 S)-benzylphenylphosphinat

In gleicher Weise wie in Beispiel 6 stellt man das neue
Phosphinat her, das ein Homologes der vorstehenden ist,
und eine Phenylgruppe und einen Benzylrest am Phosphor
20 trägt.



25 Man erhält es durch Einwirken von Benzylbromid auf das im Beispiel 1 beschriebene Dioxaphosphorinan (6).

Die Herstellung erfolgt nach einer Arbeitsweise gleich der
30 des Beispiels 5(a), wobei das Methyljodid durch Benzylbro-
mid ersetzt wird. Nach 6-stündiger Reaktion wird das über-
schüssige Halogenid durch Destillation im Hochvakuum ent-
fernt. Das Produkt liegt in Form einer schwammartigen Mas-
se mit pastenförmigem Schmelzen vor, die eine ausgezeich-
nete chemische und diastereoisomere Reinheit aufweist.
35 F ≈ 90 °.

10.04.05 3512781

4798 B.288

-21-

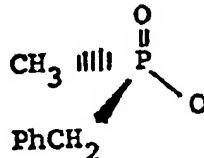
1	NMR ^1H (CDCl_3)	Dublett verdoppelt (1 H) 2,95 ppm	$^{2\text{J}}_{\text{PH}} = 18 \text{ Hz}$
		Dublett	(2 H) 3,45 ppm
		Dublett verdoppelt	(1 H) 3,6 ppm
		Massiv	(1 H) 4,5 ppm
5		Duplett verdoppelt	(1 H) 5,55 ppm
		Singulett	(1 H) 6,1 ppm
		Multiplett	(12 H) 7,1-7,7 ppm
		Dublett	(2 H) 8,15 ppm
10	NMR ^{31}P (CDCl_3)	+ 42,7 ppm	
	Drehvermögen:	$[\alpha]_D^{20} = -6,45^\circ$	c = 15 (CHCl_3)

Beispiel 8

- 15 Herstellung von (-)-3-Brom-2-dichloracetamido-1-(4-nitro-phenyl)-n-propyl(S_p , 1 S, 2"S)-benzylmethylphosphinat

Diese Verbindung ist ein Homologes des Phosphinats (8) von Beispiel 5 mit einem Benzylrest anstelle des Phenylrests am P und einem Br anstelle des I am Ende der Kette. Seine Konfiguration am P ist:

25



Man erhält es durch Einwirken von Benzylbromid auf das im Beispiel 2 beschriebene Dioxaphosphorinan. Das Produkt liegt in der Form eines Schaumes mit pastenförmigem Schmelzen vor. Fp = 80-85°

30 NMR ^{31}P CDCl_3 + 52,5 ppm

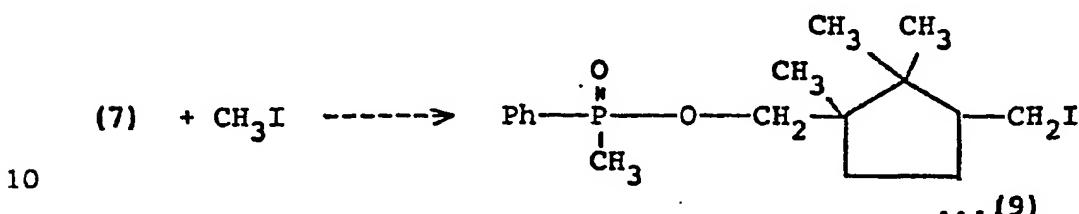
IR (KBr) : $\bar{\nu}_{\text{CO}}$: 1695 cm^{-1} $\bar{\nu}_{\text{NO}_2}$: $1520-1350 \text{ cm}^{-1}$
 $\bar{\nu}_{\text{P=O}}$: 1200 cm^{-1} $\bar{\nu}_{\text{POC}}$: 1030 cm^{-1}

35 Analyse C% H% N% Cl% P%
 berechnet 42,4 3,74 5,20 13,17 5,76
 gefunden 42,7 3,97 5,20 13,17 5,76
 Drehvermögen: $[\alpha]_D^{20} = -4,3^\circ$ c = 6 (CH_3OH)

-21-

1 Beispiel 9

Anwendung des Phosphonits (7) zur Herstellung von β -Jod-
methyl-1,2,2-trimethyl-1-cyclopentyl γ -methylphenylphosphi-
5 nat



Die Herstellung dieses neuen Phosphinats (9) erfolgt durch
Reaktion des Dioxaphosphonans (7) von Beispiel 3 mit dem
über Aluminiumoxid gereinigten Methyljodid nach einer
15 Arbeitsweise gleich der des Beispiels 5(a). Nach dem Ver-
dampfen des überschüssigen Methyljodids erhält man das
Phosphinat in der Form eines dicken farblosen Öls.

NMR ^1H CDCl_3	Dublett	(3 H)	0,75 ppm
20	Dublett	(3 H)	0,95-1,10 ppm
	Singulett	(3 H)	1 ppm
	Massiv		1,45 ppm
	Dublett	(3 H)	1,7 ppm
25			$^2J_{\text{PH}} = 14 \text{ Hz}$
	Massiv		2,25 ppm
	Multiplett		2,8-4,2 ppm
	Multiplett	(5H)	7,45-8,05 ppm

NMR $^{31}\text{P} = + 39$ ppm (CDCl_3)
30 IR : $\bar{\nu}_{\text{P=O}} : 1220 \text{ cm}^{-1}$ (vgl. Analyse am Ende der Bsp.)
 $\bar{\nu}_{\text{POC}} : 1020 \text{ cm}^{-1}$
Dröhvermögen: $[\alpha]_D^{20} = + 42^\circ$ c = 5 (CH_3OH)

10.04.85 3512781

-23-

4798 B.2-8

1 Beispiel 10

Herstellung von β -Jodmethyl-1,2,2-trimethyl-1-cycloopenyl- $\bar{7}$ -methyl-benzylphenylphosphinat

5

Diese neue Verbindung unterscheidet sich von der vorstehenden Verbindung (9) durch einen Benzylrest anstelle des Methylrests am P und durch Br anstelle von I am Ende der Kette.

10

Die Herstellung erfolgt nach folgender Arbeitsweise: 18 g Dioxaphosphoran (7), 75 ml über Aluminiumoxid gereinigtes Benzylbromid, werden in 100 ml Cyclohexan 12 Stunden auf 60° in einem 500-ml-Gefäß unter einer Argonatmosphäre

15

gehalten. Nach Entfernen des Lösungsmittels und des überschüssigen Bromids durch Destillation im Vakuum erhält man 30 g des neuen Phosphinats in der Form eines dicken farblosen Öls.

20

NMR	^1H (CDCl_3)	Multiplett(3 H)	0,7 ppm
		Singulett (6 H)	1 ppm
		Multiplett(4 H)	1,4 ppm
		Multiplett(1 H)	2,25 ppm
		Dublett (2 H)	3,35 ppm
25			$(^2\text{J}_{\text{PH}} = 18 \text{ Hz})$
		Multiplett(4 H)	3,6-4 ppm
		Multiplett(10 H)	7,1 à 7,9 ppm

30

NMR ^{31}P (CDCl_3) + 37,3 ppm
 IR : $\bar{\nu}_{\text{P=O}}$: 1200 cm^{-1} $\bar{\nu}_{\text{POC}}$: 1000 cm^{-1}

1 Beispiel 11

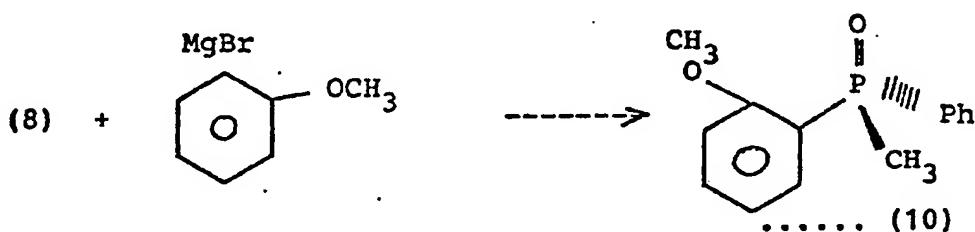
Anwendung eines Phosphinats zur Herstellung des o-Anisyl-methylphenylphosphinoxids

5

Zuerst wird das Phosphonit (6) des Beispiels 1 mit einem Alkylhalogenid oder Arylhalogenid wie in Beispiel 5 behandelt; anschließend wird das erhaltene Produkt (8) mit einem Organometallderivat wie folgt umgesetzt:

10

15



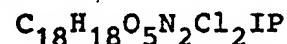
Der Körper (10) ist der Vorläufer der für das tertiäre Diphosphin diPAMP beschrieben wird, das als Ligand für den Katalysator für die industrielle Herstellung von L-Dopa verwendet wird (US-PS 4 008 281 (1975) Monsanto). Man erhält es mit der Konfiguration R(+) durch Reaktion von (8) mit einem Überschuß von o-Anisylmagnesiumbromid nach einer üblichen Verfahrensweise (J. Amer. Chem. Soc. 90, 4842, 1968) in Toluol unter Rückfluß.

25

Erfindungsgemäß kann im Gegensatz dazu die gleiche Verbindung R(+) erhalten werden durch Reaktion von (8) während 2 Stunden mit Lithium-o-anisyl in THF bei -78°.

Analyse von Beispiel 5

30

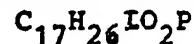


M = 571

	C	H	N	Cl	P
berechnet	37,85	3,18	4,9	12,41	5,40
gefunden	38,05	3,23	4,68	12,08	5,11

Analyse von Beispiel 9

35



M = 420

	C	H	I	O	P
berechnet	48,58	6,26	30,23	7,62	7,38
gefunden	48,68	6,37	30,73	7,52	7,24